

Fluorozott építőelemek előállítása és szintetikus alkalmazása

Nemes Anikó

Témavezető: *Dr. Szabó Dénes, egyetemi docens, C. Sc.*

Doktori értekezés tézisei



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: *Dr. Inzelt György, egyetemi tanár, D. Sc.*

Szintetikus kémia, anyagtudomány, biomolekuláris kémia program

Doktori program vezetője: *Dr. Perczel András, egyetemi tanár, D. Sc.*

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémia Tanszék

Budapest, 2010

I. Bevezetés és célkitűzések

A laboratóriumi szerves kémiai szintetikus munka több lépésből áll. A reakció után majdnem minden esetben szükséges a keletkezett vegyület tisztítása, majd ezután ennek azonosítása következik. Így a szintézisek hatékonyságát nemcsak a reakció végbemenetelének mértéke határozza meg, hanem a termékeknek a reakcióelegy többi komponensétől való elválaszthatósága is. Ezért a szintetikus szerves kémiában nemcsak az eljárás hatékony, olcsó és biztonságos megvalósítása fontos, hanem a termékek kinyerése és tisztítása is.

A szintézisek tervezésénél fontos szempont, hogy a módszer alkalmazásával minél szelektívebben csak a kívánt termék keletkezzen, lehetőleg a legnagyobb reagens-kihasználással és termeléssel, esetleg recirkuláltatott katalitikus rendszerben. Fontosak ezen kívül a környezetvédelmi szempontok is, vagyis a folyamat végrehajtása során olyan reagenseket, reaktánsokat és oldószereket használjunk, amelyek nem, vagy kevésbé környezetszennyezőek. Azt is mérlegelni kell, hogy a reakció lejártszódása után a reakcióelegy komponenseit (reakciótermék, kiindulási anyag feleslege, katalizátor, esetleges melléktermékek, a reakció oldószere) el tudjuk választani egymástól egyszerű elválasztástechnikai módszerek (extrakció, bepárlás, szűrés) alkalmazásával. Erre a problémára kíván lehetőséget nyújtani a fluoros kémia, illetve a különböző fluoros szintézistechnikák alkalmazása. Ezek közül elsőként a magyar kutatók által (Horváth, Rábai, 1994) bevezetett kétfázisú katalízis („fluorous biphasic catalysis”; FBC)¹ terjedt el, melyet több, a fluoros vegyületek különleges fizikai-kémiai tulajdonságain alapuló eljárás kidolgozása követett, mint a „light fluororous synthesis”,² a fluoros szilárd fázisú extrakció (Fluorous Solid Phase Extraction; F-SPE),³ a „fluorous mixture synthesis” és a különböző biotechnológiai eljárások fluoros változatai (kötődési vizsgálatok, proteomics, microarraying).⁴

Doktori munkám a fenti témakörhöz kapcsolódik. Célom a fluoros oldalláncokkal szubsztituált vegyületek szintetikus kémiában történő alkalmazási területeinek kiterjesztése

¹ I. T. Horváth, J. Rábai, *Science*, **1994**, 266, 72-75.

² (a) D. P. Curran, Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9069-9072; (b) W. Zhang, Z. Luo, D. P. Curran, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 8866-8873.

³ W. Zhang, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11837-11865.

⁴ (a) K.-S. Ko, F. A. Jaipuri, N. L. Pohl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13162-13163; (b) A. J. Vegas, J. E. Bradner, W. Tang, O. M. McPherson, E. F. Greenberg, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1-6.

volt. Ennek keretén belül dolgozatomban három különálló kutatási területen elért eredményeimről számolok be. Elsőként az optikailag aktív 1-fenil-etil-amin fluoros származékait állítottam elő, melyek rezolválószerként történő alkalmazását vizsgáltam. A második fejezetben új típusú reagensek szintézisét és fontosabb tulajdonságait mutatom be, valamint ezek felhasználását alkilezési reakciókban. Ezt követően két optikailag aktív vegyület előállítását írom le, melyek szerkezeti tulajdonságaiknál fogva enantiomerfelesleg meghatározására használhatók fel egyszerű ^{19}F NMR technikával.

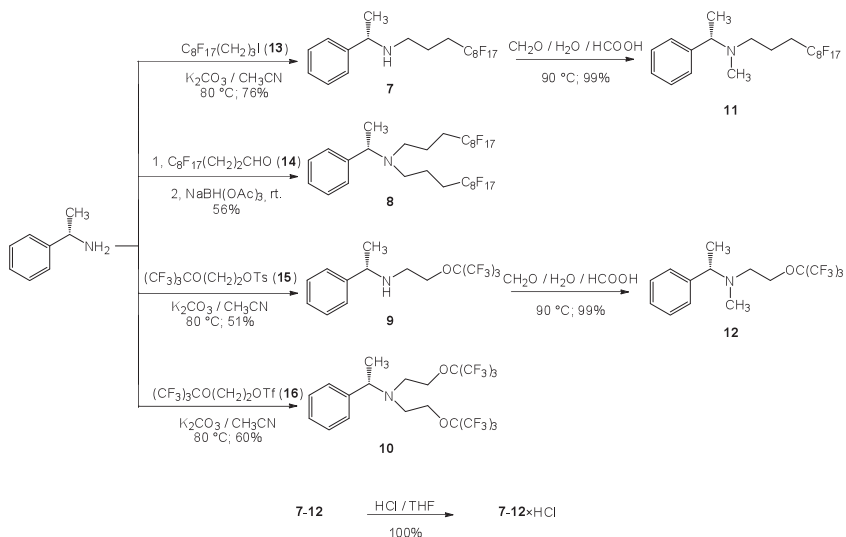
II. Eredmények

1. Munkám első részében fluoros láncokkal szubsztituált optikailag aktív 1-fenil-etil-amin származékokat (**7-12**) állítottam elő, melyek a későbbiekben felhasználhatók rezolválószerként, katalizátorligandumként,⁵ illetve királis adalékanyagként. A fluoros láncokat az aminocsoport alkilezésével vittem be a molekulákba. A fluoros láncok erős elektronszívó hatása a különböző funkciós csoportok tulajdonságait nagymértékben megváltoztatja. Ezért a nitrogén atom és a fluoros láncok közé metilén-csoportokat építettem be, hogy az alapvegyülethez hasonló báziserősségű származékot kapjak. Az aminocsoport módosítására két különböző fluoros szerkezeti részlet kapcsolását terveztem. Az egyik a hosszú, egyenes szénláncal rendelkező perfluoroktil-propil csoport, míg a másik a gömbalkatú fluoros részletet tartalmazó perfluor-*tercier*-butoxi-etil funkciós csoport. Az előbbi a perfluoroktil-propil-jodid reagens⁶ használatával, míg az utóbbi a kutatócsoportunk által bevezetett perfluor-*tercier*-butoxi-etil-tozilát⁷ segítségével építhető be a molekulákba. A kísérleteket első ízben racém 1-fenil-etil-aminból kiindulva valósítottam meg, majd ezt követően előállítottam az optikailag aktív (*S*)-(-), illetve (*R*)-(+)-származékokat is.

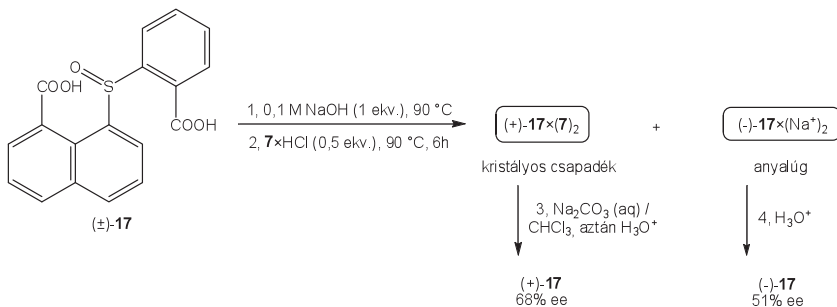
⁵ H. Kleijn, A. W. Kliej, J. J. M. De Pater, M. Lutz, A. L. Spek, J. T. B. H. Jastrzebski, B.-J. Deelman, G. Van Koten, *Inorg. Chim. Act.*, **2005**, 2674-2682.

⁶ D. P. Curran, J. G. Gladysz, I. T. Horváth (Eds.), *Handbook of Fluorous Chemistry*, **2003**, Wiley-VCH, Weinheim, pp. 421-422. (J. Rábai, I. Kövesi, A.-M. Bonto)

⁷ D. Szabó, J. Mohl, A.-M. Bálint, A. Bodor, J. Rábai, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127, 1496-1504.

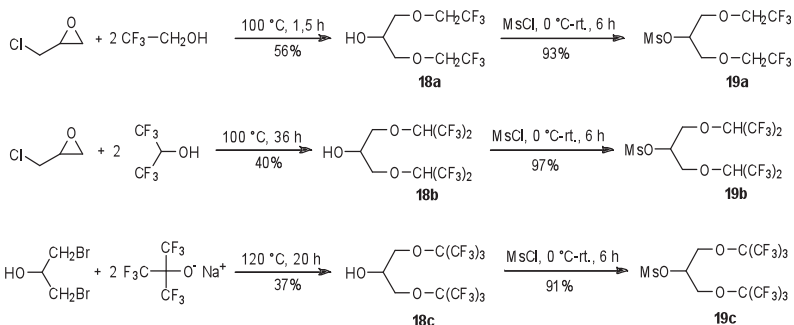


Az általam előállított 1-fenil-etil-amin származékokat (**7-12**) rezolválószerként alkalmaztam. Ennek során kutatócsoportunkban korábban előállított különböző szerkezetű aromás szulfoxid-karbonsavak⁸ részleges rezolválását végeztem el.



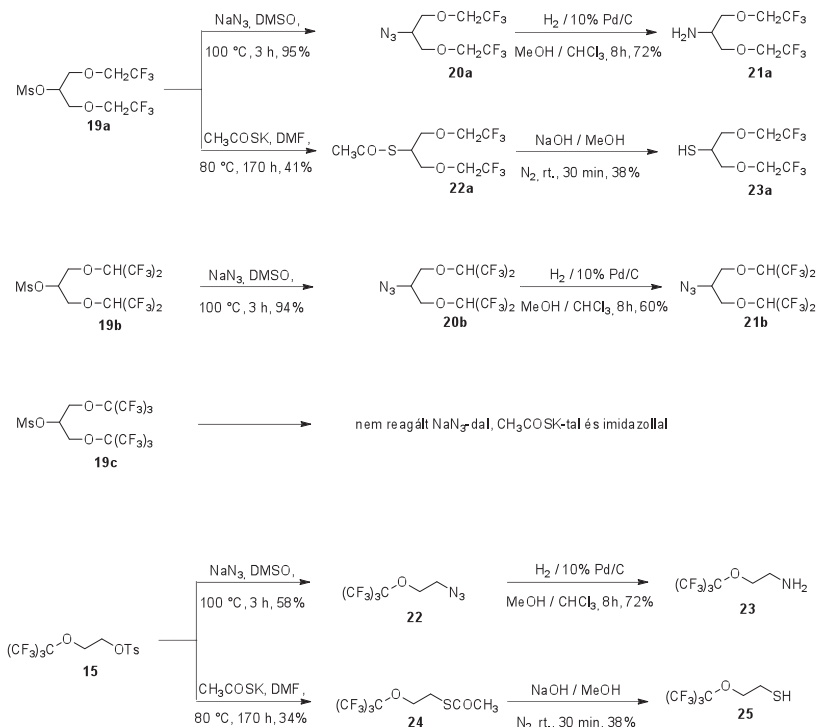
⁸ (a) D. Szabó, Sz. Szendeffy, I. Kapovits, Á. Kucsman, Gy. Argay, A. Kálmán, L. Párkányi, *Tetrahedron Asy.*, **1997**, 8, 2403-2410; (b) D. Szabó, I. Kapovits, Gy. Argay, M. Czugler, A. Kálmán, T. Koritsánszky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1045-1053; (c) T. Ádám, F. Ruff, I. Kapovits, D. Szabó, Á. Kucsman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1269-1275.

2. Doktori munkám második részében új típusú fluoros reagenseket állítottam elő, melyek reaktív funkciós csoportokkal rendelkeznek, ezáltal könnyen beépíthetők különböző molekulákba. Így „light” fluoros technikák alkalmazásakor fázisjelölő reagensek, illetve különböző célmolekulák építőkövei lehetnek. Ez utóbbi alkalmazásra példaként szolgál az általam előállított fluoros imidazóliumsók vegyületcsoportja is. A fázisjelölő reagensek tervezésénél előny, ha a lehető legkisebb molekulatömegű vegyületbe építhető be a kívánt szerkezeti elem, illetve az a funkciós csoport, mellyel a jelölendő molekula reagálni képes. A vegyületek tervezésénél fontos szempont volt, hogy a természetben lebomlani nem képes hosszú perfluoralkil láncsal rendelkező molekulákat kiválsuk viszonylag könnyen lebomló, a természetben nem bioakkumulálódó szerkezeti részletet tartalmazó vegyületekre. Ilyen megfontolásokból a fluoros reagensek körének bővítése céljából CF₃-csoportokkal rendelkező molekulák szintézisét valósítottam meg. Ezek közül alapváza az 1,3-bisz-polifluoralkoxi-propil csoport, melybe viszonylag kis molekulatömeg mellett 2, 4, illetve 6 trifluorometilcsoport építhető be. Funkciós csoportként a megfelelő alkoholokból egyszerűen előállítható mezilátcsoportot választottuk, amely jó távozó csoportként nukleofil reagensekkel könnyen kicserélhető. Elsőként azid és tioacetát nukleofilekkel próbálkoztam, melyek segítségével nitrogén- és kéntartalmú funkciós csoportok építhetők be.



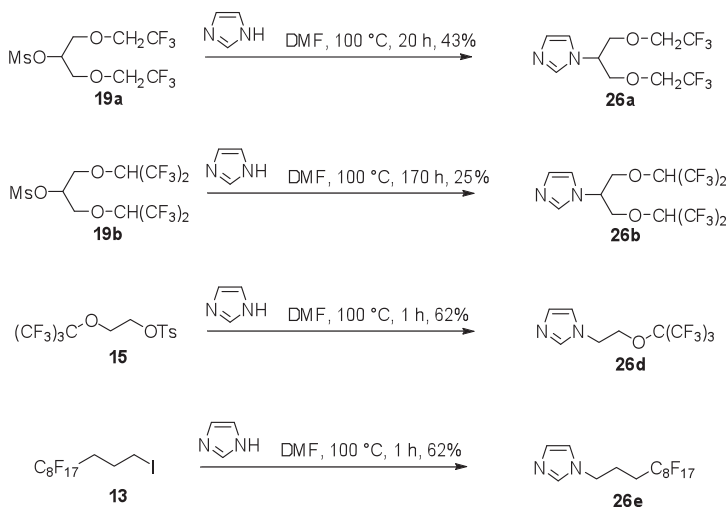
A **19a,b** fluoros mezilátok nátrium-aziddal DMSO-ban 100 °C-on közel kvantitatív termeléssel adták a megfelelő azidokat (**20a,b**). Ez utóbbi vegyületeket 10%-os Pd/C jelenlétében 3 atm nyomáson hidrogéneztem, így a megfelelő **21a,b** aminokhoz

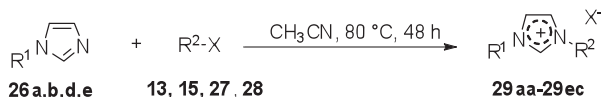
jutottam. A merkaptánok előállítását tioacetát köztiterméken át terveztem megvalósítani, ám a nagy térigényű tioacetát ionokkal csak a sztérikusan legkevésbé gátolt mezilát (**19a**) reagált DMSO-ban 100 °C-on. A **23a** merkaptán előállítása céljából keletkezett tioacetátot (**22a**) metanolos nátrium-hidroxid oldattal hidrolizáltam szobahőmérsékleten nitrogén-atmoszférában.⁹ A várakozásnak megfelelően a **15** tozilátból kiindulva a szubsztitúciós reakciók lejártszódtak, bár megjegyzendő, hogy csak közepes izolált termeléket sikerült elérni.



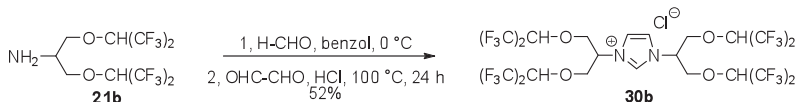
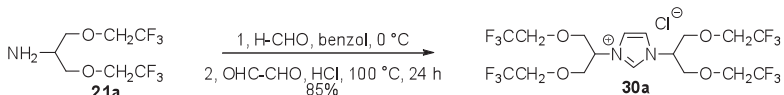
⁹ Z.-X. Jiang, Y. B. Yu, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3982–3988.

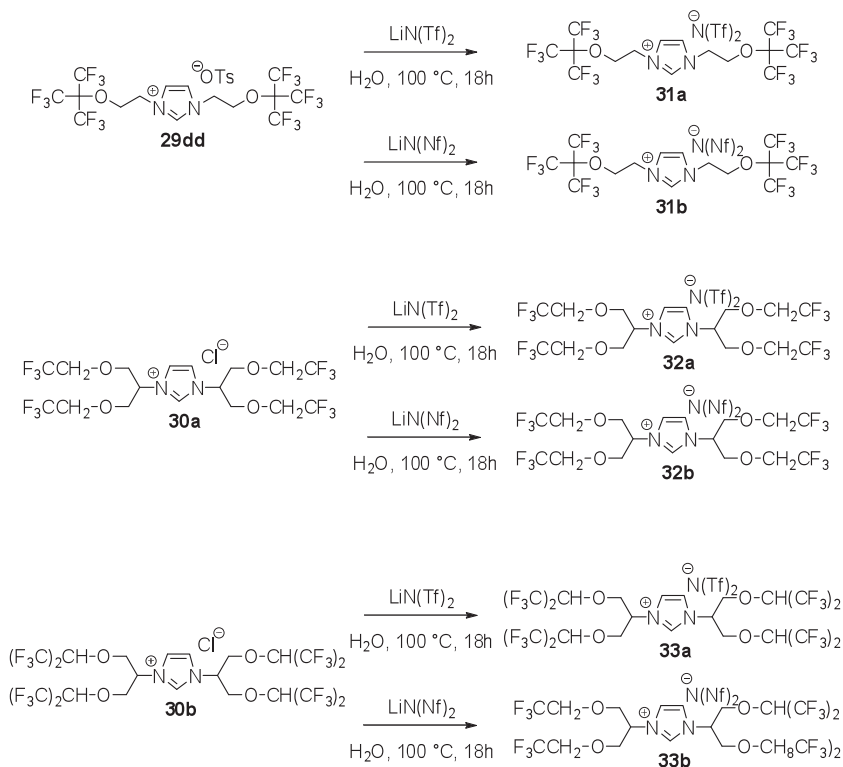
Doktori munkám második részének kiegészítéseként fluoros szerkezeti részlettel rendelkező imidazol származékok előállítását valósítottam meg. Ennek első részében az imidazol alkilezési reakcióit tanulmányoztam az előző fejezetben bemutatott, általam előállított reagensek segítségével. Ezt követően olyan 1,3-dialkilimidazólium sók szintézisére törekedtem, amelyek fluoros oldallánccal rendelkeznek.



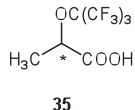
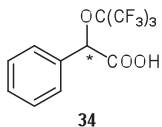


N-alkylimidazol	R ¹	R ² -X	Termék	Termelés (%)	op (°C)
26a	CH(CH ₂ OCH ₂ CF ₃) ₂	13 C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ I	29aa	72	88-93
26a	CH(CH ₂ OCH ₂ CF ₃) ₂	27 CH ₃ I	29ab	80	olaj
26a	CH(CH ₂ OCH ₂ CF ₃) ₂	28 HOCH ₂ CH ₂ Br	29ac	77	olaj
26a	CH(CH ₂ OCH ₂ CF ₃) ₂	15 (CF ₃) ₃ COCH ₂ CH ₂ OTs	29ad	83	98-105
26b	CH[CH ₂ OCH(CF ₃) ₂] ₂	13 C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ I	29ba	93	viasz
26b	CH[CH ₂ OCH(CF ₃) ₂] ₂	27 CH ₃ I	29bb	81	viasz
26b	CH[CH ₂ OCH(CF ₃) ₂] ₂	28 HOCH ₂ CH ₂ Br	29bc	67	viasz
26b	CH[CH ₂ OCH(CF ₃) ₂] ₂	15 (CF ₃) ₃ COCH ₂ CH ₂ OTs	29bd	77	96-99
26d	CH ₂ CH ₂ OC(CF ₃) ₃	13 C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ I	29da	72	148,5-161
26d	CH ₂ CH ₂ OC(CF ₃) ₃	27 CH ₃ I	29db	97	123-132
26d	CH ₂ CH ₂ OC(CF ₃) ₃	28 HOCH ₂ CH ₂ Br	29dc	77	olaj
26d	CH ₂ CH ₂ OC(CF ₃) ₃	15 (CF ₃) ₃ COCH ₂ CH ₂ OTs	29dd	66	162-164
26e	(CH ₂) ₃ C ₈ F ₁₇	27 CH ₃ I	29eb	63	101-106
26e	(CH ₂) ₃ C ₈ F ₁₇	28 HOCH ₂ CH ₂ Br	29ec	56	viasz

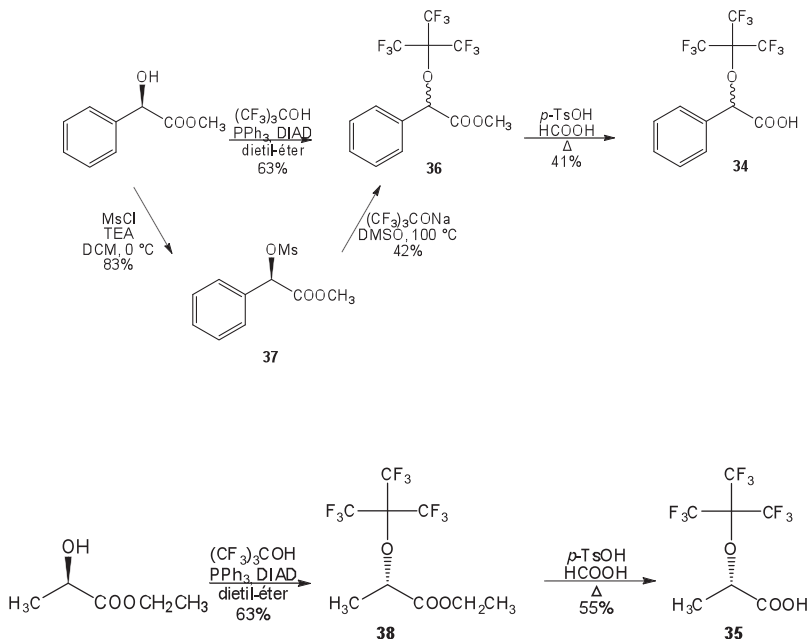




3. Az első fejezetben ismertetett problémakörhöz kapcsolódva olyan fluortartalmú királis shift-reagensek szintézisét valósítottam meg, amelyek alkalmasak lehetnek ^{19}F NMR mérések segítségével enantiomerfelesleg meghatározására. Erre az ad lehetőséget, hogy a kutatócsoportunk által korábban kidolgozott eljárás alapján a perfluor-*tercier*-butoxi szerkezeti részlet alkalmas szubsztrát felhasználásával könnyen beépíthető a molekulákba. Az általam tervezett célvegyületek a **34** és **35** karbonsavak.



A bemutatott szerkezetekből kitűnik, hogy mindkét vegyület a kialakított perfluor-*tercier*-butil csoport révén 9 ekvivalens fluoratómot tartalmaz, amelyek kémiai eltolódása a ^{19}F NMR spektrumban egy intenzív jelet ad. Királis környezetben azonban két fluorjelet láthatunk, ami a partnermolekula enantiomerfeleslegének meghatározására ad lehetőséget.



Előkísérleteim alapján a fent ismertetett két vegyület optikailag aktív formája alkalmas királis aminok enantiomerfeleslegének meghatározására.

III. Tudományos közlemények

Synthesis and characterization of fluorous (*S*)- and (*R*)-1-phenylethylamines that effect heat facilitated resolution of (\pm)-2-(8-carboxy-1-naphthylsulfanyl)benzoic acid via diastereomeric salt formation and study of their circular dichroism. Dénes Szabó, Anikó Nemes, István Kövesdi, Viktor Farkas, Miklós Hollósi, József Rábai, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 1405-1414.

Greener Fluorous Chemistry: Convenient Preparation of New Types of 'CF₃-rich' Secondary Alkyl Mesylates and Their Use for the Synthesis of Azides, Amines, Imidazoles and Imidazolium Salts.

Anikó Nemes, László Tölgyesi, Andrea Bodor, József Rábai, Dénes Szabó, *J. Fluorine Chem.*, **2010**, *131*, 1368-1376.

Konferenciák

Fluorous chemistry and its application perspectives in the field of fluoroorganic and fluoroinorganic compounds

József Rábai, Dénes Szabó, Anikó Nemes, István Kövesdi

The Second International Siberian Workshop -Advanced Inorganic Fluorides

'INTERSIBFLUORINE-2006' June 11-16, **2006**., Tomsk, Oroszország.

Proceedings of ISIF-2006. pp. 245-249. ISBN 5-901688-09-0.

Synthesis of new types of fluorous imidazolium salts

Anikó Nemes, Dénes Szabó, József Rábai

16th European Symposium of Fluorine Chemistry, July 18-23, **2010**., Ljubljana, Slovenia.